

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C07C323/62		7419-4H		
319/14		7419-4H		

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 7 頁)

(21)出願番号	特願平5 - 14181	(71)出願人	000195661 住友精化株式会社 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の 1
(22)出願日	平成 5 年(1993) 1 月29日	(72)発明者	飯田 幸生 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の 1 住 友精化株式会社第 1 研究所内
		(72)発明者	畑 啓之 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の 1 住 友精化株式会社第 1 研究所内
		(72)発明者	矢野 健太 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の 1 住 友精化株式会社第 1 研究所内
		(74)代理人	弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

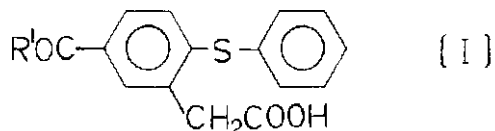
(54) 【発明の名称】 5 - アシル - 2 - フェニルチオフェニル酢酸の製造方法

(57) 【要約】

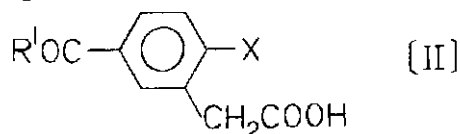
【目的】 工業的に有利な方法で目的物を純度良く得ることができる5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸の製造方法を提供する。

【構成】 下記一般式〔I〕の5-アシル-2-ハロゲンフェニル酢酸と下記式〔III〕のチオフェノールとを塩基性水溶液中、加圧下、100 ~ 210 の反応温度で反応させて、下記一般式〔I〕の5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸を製造する。

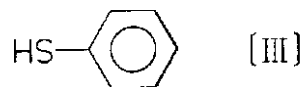
【化1】

(R¹ は炭素原子数 1 ~ 4 のアルキル基。)

【化2】

(X はハロゲン、R¹ は炭素原子数 1 ~ 4 のアルキル基。)

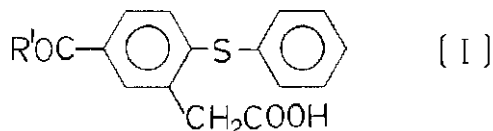
【化3】



【特許請求の範囲】

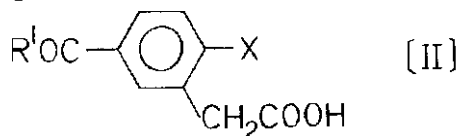
【請求項 1】 下記一般式〔II〕で示される5-アシル-2-ハロゲンフェニル酢酸と下記式〔III〕で示されるチオフェノールとを塩基性水溶液中、加圧下、100 ~ 210 の反応温度で反応させることを特徴とする、下記一般式〔I〕で示される5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸の製造方法。

【化 1】



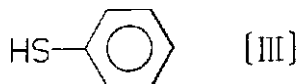
(式中、R¹は炭素原子数 1 ~ 4 のアルキル基を示す)。

【化 2】



(式中、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示し、R¹は炭素原子数 1 ~ 4 のアルキル基を示す)。

【化 3】



【請求項 2】 前記塩基性水溶液が水酸化ナトリウム水溶液である、請求項 1 に記載の5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸の製造方法。

【請求項 3】 R¹がメチル基、エチル基およびn-プロピル基よりなる群から選択される 1 種である、請求項 1 に記載の5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸の製造方法。

【請求項 4】 前記チオフェノールを前記5-アシル-2-ハロゲンフェニル酢酸に対し 1.00 ~ 1.5 倍モル使用する、請求項 1 に記載の5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸の製造方法。

【請求項 5】 前記加圧を 0.1 ~ 10 kg/cm² G の圧力で行う、請求項 1 に記載の5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸の製造方法。

【請求項 6】 反応終了後の反応液中に存在する未反応のチオフェノールをハロゲン化アルキルと反応させて水に不溶のアルキルフェニルスルフィド誘導体となし、次いで該アルキルフェニルスルフィド誘導体を疎水性溶媒で抽出することにより、該未反応のチオフェノールを除去する工程を含む、請求項 1 に記載の5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸の製造方法。

【請求項 7】 前記ハロゲン化アルキルが1,2-ジクロロエタン、1,2-ジブromoエタン、塩化tert-ブチル、塩化ベンジル、臭化iso-プロピル、臭化n-ブチルよりなる群から選択される少なくとも 1 種である、請求項 6 に記載

の5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、例えば解熱鎮痛抗炎剤等の医薬中間体として有用な5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸の製造方法に関する。

【0002】

【従来技術】アリール基とアルキル基またはアリール基とが硫黄原子を介して結合したアリールスルフィド誘導体を製造するには、通常は非水系溶媒中でハロゲン化アリールとチオールとのチオエーテル化反応を行う。例えば、アルコールを溶媒とする方法においては、塩基としてアルカリ金属アルコキッドを用いてチオールを求核性のよいチオラートイオンとし、生成してくるアルコールを溶媒のアルコールと共に留去した後、無溶媒状態で上記チオエーテル化反応を行っている。

【0003】ところで、本発明における目的物である5-アシル-2-フェニルチオ酢酸を得ようとする場合にも、このチオエーテル化反応を適用することができる。その場合、従来行われていた方法の一例としては、メタノール中、ナトリウムメトキッドを用い、5-アシル-2-ハロゲンフェニル酢酸とチオフェノールとを混合する方法があった。しかしこの方法においては、ナトリウムメトキッドが高価であり、また、無溶媒状態でチオエーテル化反応を行うために、反応混合物の攪拌に工夫を要したり、副生成物や未反応物等の不純物が生成物に多く付着するなどの問題があった。

【0004】また、別法としてナトリウムメトキッドの代わりに水酸化ナトリウム水溶液を塩基に用いる方法が特開昭61-50961号公報に記載されている。しかし、この方法においてもチオエーテル化反応は溶媒を留去した後の無溶媒状態でっており、攪拌が困難であったり、生成物がタール化したりする等の問題があった。

【0005】一方、上記チオエーテル化反応においては、反応を完結させて基質であるハロゲン化アリールを完全に消費するために、試剤のチオフェノールを過剰に使用する必要がある。しかし、このような条件下で反応を行った場合、反応終了後の反応液中には未反応のチオフェノールが残留することになる。この未反応チオフェノールは、反応系から完全に除去することが困難であるので、精製後も生成物への混入が避けられなかった。従って、このチオフェノールが原因で製品に不快な異臭が付着してしまうことが製造上の問題となっていた。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】このように、従来の5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸の製造方法においては、使用する塩基が高価である、無溶媒反応下での攪拌が困難である、反応液中の不純物が多い等の問題があり、これらの方法は工業的に有利な方法とは言えなかった。特に、反応後に残存する未反応のチオフェノールは

製品に着臭等の悪影響を及ぼすため、このチオフェノールを容易にかつ完全に反応系から除去し得る方法を考え出す必要があった。

【0007】本発明は上記問題点を解決するためのものであり、工業的に有利な方法で目的物を純度良く得ることができる5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸の製造方法を提供することを目的とする。

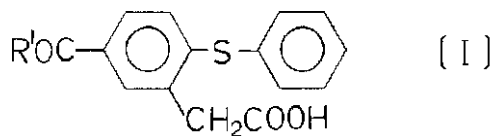
【0008】

【課題を解決するための手段】本発明の下記一般式

(I) で示される5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸の製造方法は、下記一般式(II)で示される5-アシル-2-ハロゲノフェニル酢酸と下記式(III)で示されるチオフェノールとを塩基性水溶液中、加圧下、100 ~ 210 の反応温度で反応させることを特徴とし、そのことにより上記目的が達成される。

【0009】

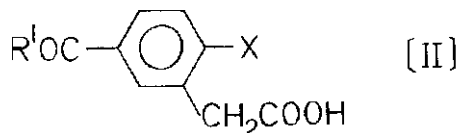
【化4】



【0010】(式中、R¹は炭素原子数1~4のアルキル基を示す)。

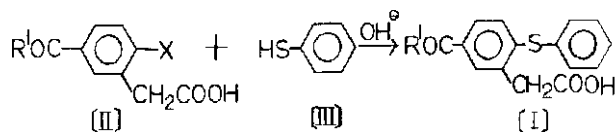
【0011】

【化5】



【0012】(式中、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示し、R¹は炭素原子数1~4のアルキル基を示す)。

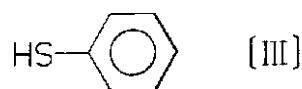
【0013】



【0023】(式中、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示し、R¹は炭素原子数1~4のアルキル基を示す)。

【0024】上記5-アシル-2-ハロゲノフェニル酢酸としては、例えば5-アセチル-2-クロロフェニル酢酸、5-プロピオニル-2-クロロフェニル酢酸、5-n-ブタノイル-2-クロロフェニル酢酸、5-アセチル-2-プロモフェニル酢酸、5-プロピオニル-2-プロモフェニル酢酸、5-n-ブタノイル-2-プロモフェニル酢酸、5-アセチル-2-ヨードフェニル酢酸、5-プロピオニル-2-ヨードフェニル酢酸

【化6】



【0014】上記塩基性水溶液は水酸化ナトリウム水溶液が好ましい。

【0015】R¹はメチル基、エチル基およびn-プロピル基よりなる群から選択される1種が好ましい。

【0016】上記チオフェノールは、上記5-アシル-2-ハロゲノフェニル酢酸に対し1.00~1.5倍モル使用するのが好ましい。

【0017】上記加圧は0.1~10kg/cm²Gの圧力で行うのが好ましい。

【0018】好適な実施態様としては、上記製造方法は反応終了後の反応液中に存在する未反応のチオフェノールをハロゲン化アルキルと反応させて水に不溶のアルキルフェニルスルフィド誘導体となし、次いで該アルキルフェニルスルフィド誘導体を疎水性溶媒で抽出することにより、該未反応のチオフェノールを除去する工程を含む。

【0019】上記ハロゲン化アルキルは1,2-ジクロロエタン、1,2-ジブromoエタン、塩化tert-ブチル、塩化ベンジル、臭化iso-プロピル、臭化n-ブチルよりなる群から選択される少なくとも1種が好ましい。

【0020】次に、本発明を詳しく説明する。

【0021】本発明の上記一般式(I)で示される5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸の製造方法においては、塩基性水溶液中、上記一般式(II)で示される5-アシル-2-ハロゲノフェニル酢酸(II)と上記式(III)で示されるチオフェノールを用いて、下記反応式で示されるチオエーテル化反応を行う。

【0022】

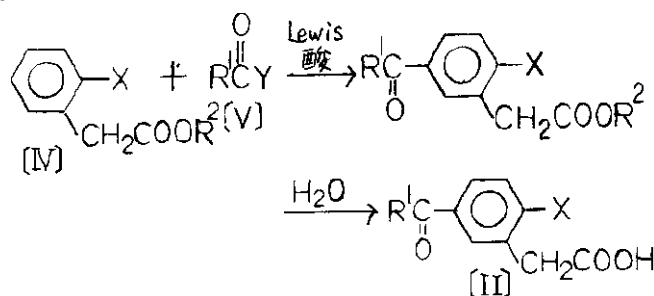
【化7】

酸、5-n-ブタノイル-2-ヨードフェニル酢酸等が挙げられる。

【0025】上記5-アシル-2-ハロゲノフェニル酢酸は、以下の反応式に示すフリーデル-クラフト反応に従ってLewis酸の存在下、2-ハロゲノフェニル酢酸エステル(IV)とハロゲン化アシル(V)とから常法により製造される。

【0026】

【化8】



【0027】(式中、XおよびYは各々独立して塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示し、R¹、R²は炭素原子数1~4のアルキル基を示す)。

【0028】上記反応において、2-ハロゲンフェニル酢酸エステル〔IV〕としては、例えば2-クロロフェニル酢酸メチル、2-ブロモフェニル酢酸メチルを挙げることができ、またハロゲン化アシル〔V〕としてはプロピオン酸クロライド、プロピオン酸プロマイド、アセチルクロライド、n-酪酸クロライドを挙げることができる。ハロゲン化アシル〔V〕は、2-ハロゲンフェニル酢酸〔IV〕に対し、1~5倍モルの割合で使用するのが好ましい。また、Lewis酸としては例えば、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水四塩化チタン等が挙げられる。反応溶媒としては1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ニトロベンゼン等が好適に使用され、反応温度は0~100℃が好ましく、反応時間としては1~24時間が好ましい。反応終了後、Lewis酸を除去し、アルカリにて加水分解し、原料として用いる5-アシル-2-ハロゲンフェニル酢酸〔II〕を得る。

【0029】チオエーテル化反応で用いる塩基性水溶液としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の塩基の水溶液が挙げられる。経済的な面を考慮すると水酸化ナトリウムが好ましい。また、上記塩基の使用量は、上記5-アシル-2-ハロゲンフェニル酢酸に対し、2~5倍モルが好ましく、より好ましくは2.0~2.5倍モルである。上記塩基の使用量が2倍モル未満の場合には、目的物である5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸が収率良く得られない恐れがあり、また上記使用量が5倍モルを超える場合には、原料の5-アシル-2-ハロゲンフェニル酢酸が加水分解されて5-アシル-2-ヒドロキシフェニル酢酸が生成し、反応が進まない恐れがある。

【0030】上記チオフェノールの使用量は、5-アシル-2-ハロゲンフェニル酢酸に対して1.0~1.5倍モルとするのが好ましく、より好ましくは1.01~1.2倍モルである。上記使用量が1.0倍モル未満の場合には目的物である5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸が収率良く得られない恐れがあり、また上記使用量が1.5倍モルを超える場合には、目的物の収率向上の効果が期待されず、未反応チオフェノールが多くなるだけである。

【0031】上記チオエーテル化反応は、オートクレー

10 中、0.1~10kg/cm²Gの範囲の圧力の下で行うのが好ましい。上記が0.1kg/cm²G未満の場合には反応の進行が遅くなる恐れがあるので好ましくなく、また上記圧力が10kg/cm²Gを超える場合には、高压装置を必要とするので、設備、安全等の面で好ましくない。さらに好ましくは、上記圧力は3~8kg/cm²Gの範囲である。また、反応温度は100~210℃とする。反応温度が100℃未満の場合には、目的物の5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸の収率が低下するので好ましくなく、上記反応温度が210℃を超える場合には、目的物のタール化が進行したり、分解物や副生成物等の不純物が増加するので好ましくない。

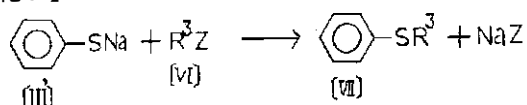
20 【0032】上記チオフェノールは5-アシル-2-ハロゲンフェニル酢酸に対して過剰量使用するので、反応後の反応液中には未反応のチオフェノールが残留することになる。このチオフェノールは、前述のように反応系から完全に除去することが困難であり、製品への着臭が製造上の問題となっていた。チオフェノールを反応系から除去するには通常、過酸化水素等の酸化剤を用いて酸化処理してジフェニルジスルフィドに変換し、次いでこれを分離する方法が用いられている。しかし、本発明のように目的物がジフェニルジスルフィド誘導体である場合には、目的物も酸化剤により酸化される恐れがあり、この処理方法を採用することはできない。

30 【0033】そこで、本発明の5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸の製造方法においては、反応液が塩基性であることに着目して、この条件下で未反応のチオフェノールを目的物と分離可能な物質に変換することにより、反応系からチオフェノールを容易に除去することが可能となった。すなわち、未反応のチオフェノールは反応後の反応液中でナトリウムフェニルチオラートとして存在しているので、以下に示す方法によってこれを除去する。

40 【0034】まず、反応液にハロゲン化アルキルを添加することにより、下記反応式で示されるナトリウムフェニルチオラート〔III'〕とハロゲン化アルキル〔VI〕とのチオエーテル化反応を行う。反応温度は0~100℃とする。すると、ナトリウムフェニルチオラート〔III'〕は容易にアルキルフェニルジスルフィド誘導体〔VII〕に変換される。

50 【0035】

【化 9】



【0036】(式中、Zは、ハロゲン原子であり、R³は、炭素原子数1～4のアルキル基またはベンジル基を示す)。

【0037】次に、上記反応で得られるアルキルフェニルスルフィド誘導体〔VII〕を、これを溶解し得る疎水性溶媒で抽出する。この操作を行うのは、アルキルフェニルスルフィド誘導体〔VII〕は水に不溶であり、一方、本発明の目的物である5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸は、塩基性水溶液中では水溶性のアルカリ金属塩の形で存在しているからである。水層中の目的物は、疎水性溶媒中のアルキルフェニルスルフィド誘導体〔VII〕と分離後、水層を酸性にして析出させることにより、容易に単離できる。

【0038】上記ハロゲン化アルキル〔VI〕としては、例えば塩化メチル、塩化エチル、塩化n-プロピル、塩化iso-プロピル、塩化n-ブチル、塩化iso-ブチル、塩化sec-ブチル、塩化tert-ブチル、臭化メチル、臭化エチル、臭化n-プロピル、臭化iso-プロピル、臭化n-ブチル、臭化iso-ブチル、臭化sec-ブチル、臭化tert-ブチル、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化n-プロピル、ヨウ化iso-プロピル、ヨウ化n-ブチル、ヨウ化iso-ブチル、ヨウ化sec-ブチル、ヨウ化tert-ブチル等の炭素原子数が1～4のアルキル基を有するモノハロゲン化アルキル：塩化ベンジル、臭化ベンジル、ヨウ化ベンジル等のハロゲン化アリールアルキル：1,2-ジクロロエタン、1,3-ジクロロプロパン、1,2-ジブromoエタン等のハロゲン化アルキル等が挙げられる。特に、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジブromoエタン、塩化tert-ブチル、塩化ベンジル、臭化iso-プロピル、臭化n-ブチル等が、液状で取扱が容易であり、またチオフェノールとの反応性が良好であるので好ましい。上記ハロゲン化アルキル〔VI〕の使用量は、過剰量のチオフェノールに対して0.5～5倍モルとするのが好ましい。上記使用量が0.5倍モル未満の場合には未反応のチオフェノールが残存する恐れがあり、また上記使用量が5倍モルを超える場合には、それに見合う効果が期待されず経済的に有利でない。

【0039】上記疎水性溶媒としては、特に限定されないが、例えばトルエン、モノクロルベンゼン、キシレン、シクロヘキサン等を使用することができる。また、水層を酸性にして目的物を析出させるには、例えば塩酸、硫酸、硝酸等の水溶性の酸性物質を水層に添加すればよい。

【0040】以上説明した本発明の5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸の製造方法においては、アルカリ種

として安価なアルカリ金属水酸化物(中でも水酸化ナトリウム)を用い、加圧下、攪拌が容易な水溶液中でチオエーテル化反応を行う。この反応はほぼ定量的に進行し、反応中に副成する不純物も極めて少なくなり、目的物を高収率で得ることが可能となる。

【0041】

【実施例】以下、本発明を実施例に基づいて説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

【0042】(実施例1)

10 ①5-プロピオニル-2-クロロフェニル酢酸の製造方法
プロピオン酸クロライド、2-クロロフェニル酢酸メチルおよびLewis酸として無水塩化アルミニウムを用いてフリーデルクラフト反応を行い、常法により後処理した後、加水分解して5-プロピオニル-2-クロロフェニル酢酸を得た。

【0043】②5-プロピオニル-2-フェニルチオフェニル酢酸の製造方法

500mlのオートクレーブ中に上記①で得た5-プロピオニル-2-クロロフェニル酢酸(113.3g、0.5mol)を仕込み、続いて20重量%水酸化ナトリウム水溶液(220g、1.1mol)を加えて溶解した。次に、チオフェノール(60.5g、0.55mol)を仕込み、密閉状態で反応温度180℃、圧力7.5kg/cm²Gの条件で3時間、攪拌を行い反応を完結させた。反応終了後、反応液を高速液体クロマトグラフにより定量分析したところ、144.0g(収率96.0%)の5-プロピオニル-2-フェニルチオフェニル酢酸が得られていた。

30 【0044】(実施例2)500mlのオートクレーブ中に実施例1の①で得た5-プロピオニル-2-クロロフェニル酢酸(113.3g、0.5mol)を仕込み、続いて20重量%水酸化ナトリウム水溶液(220g、1.1mol)を加えて溶解した。次に、チオフェノール(60.5g、0.55mol)を仕込み、密閉状態で反応温度180℃、圧力7.5kg/cm²Gの条件で3時間、攪拌を行い反応を完結させた。反応終了後、反応液を75℃まで冷却し、1,2-ジクロロエタン(5g、0.05mol)を加え1時間攪拌した。これにより未反応のチオフェノールはビス(フェニルチオ)エタンとなる。その後、反応液にトルエン(100g)を加えて上記ビス(フェニルチオ)エタンをトルエン層に抽出し、水層と分離した。次いで、水層に塩酸を加えて酸性化し、析出してきた結晶を80℃のトルエン(300g)に溶解し、その後熱時分液して水層とトルエン層を分離した。トルエン層を0℃まで冷却して晶析物を濾別し、その後乾燥することにより、5-プロピオニル-2-フェニルチオフェニル酢酸(129g、収率86%)を得た。得られた5-プロピオニル-2-フェニルチオフェニル酢酸にチオフェノール臭はなかった。

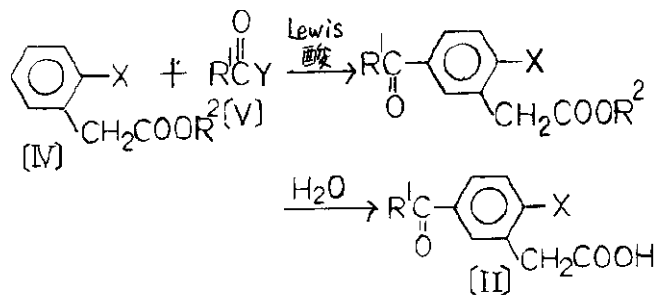
【0045】(実施例3～7)

50 ①5-アシル-2-ハロゲノフェニル酢酸〔II〕の製造方法
下記に示す反応式に従い、ハロゲン化アシル〔V〕、2-

ハロゲンフェニル酢酸エステル〔IV〕およびLewis酸として表1に記載の化合物を用いて実施例1の①と同様に5-アシル-2-ハロゲンフェニル酢酸〔II〕を製造した。

【0046】

【化10】



【0047】なお、X、Y、R¹およびR²は、下記に示す表1中のX、Y、R¹およびR²に対応する。

【0048】

【表1】

実施例	X	Y	R ¹	R ²
3	C l	C l	エチル	メチル
4	B r	C l	エチル	メチル
5	C l	B r	エチル	メチル
6	B r	C l	メチル	メチル
7	C l	C l	n-ブチル	メチル

【0049】②5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸〔I〕の製造方法

下記に示す表2の反応条件で、上記①で得た5-アシル-2-ハロゲンフェニル酢酸〔II〕(0.5mol)を用いた他は、実施例2と同様にして反応を行った後、下記に示す表3に示す条件で、実施例2と同様にして未反応のチオフェノールを除去し、5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸〔I〕を得た。なお、各実施例3~7で得られた生成物および収量(収率)を表4に示す。

【0050】

【表2】

実施例	チオフェノール(g)	温度(°C)	反応時間(h)	圧力(kg/cm ² G)
3	60.5	180	3	7.5
4	60.5	170	4	7.0
5	60.5	180	3	7.5
6	60.5	150	7	4.5
7	60.5	170	4	7.0

【0051】

【表3】

実施例	n-ブチル化フェニル	添加量(mol)	温度(°C)	時間(h)	抽出溶媒
3	臭化n-ブチル	0.2	25	2	トルエン
4	1,2-ジブチルエタン	0.05	25	2	トルエン
5	塩化ベンジル	0.1	25	0.5	トルエン
6	臭化iso-ブチル	0.2	25	3	モノクロルベンゼン
7	塩化tert-ブチル	0.2	50	3	トルエン

【0052】

【表4】

実施例	生成物	収量(g)(収率%)
3	5-ブチル-2-フェニルチオフェニル酢酸	129.0(86.0)
4	5-ブチル-2-フェニルチオフェニル酢酸	131.3(87.5)
5	5-ブチル-2-フェニルチオフェニル酢酸	128.3(85.5)
6	5-イソブチル-2-フェニルチオフェニル酢酸	117.3(82.0)
7	5-tert-ブチル-2-フェニルチオフェニル酢酸	130.3(83.0)

【0053】

【発明の効果】以上の説明から明らかなように、本発明の5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸の製造方法は、安価な原料を用いて高収率で純度良く目的物を得ることができるものであり、工業的に大変有利である。また、本方法においては、反応終了後に残存する未反応の

チオフェノールを目的物と容易に分離し得る化合物に変換することができるため、従来、製品への着臭の原因となっていた未反応のチオフェノールを完全に除去することが可能となる。得られる5-アシル-2-フェニルチオフェニル酢酸は、異臭のない良質の医薬中間体として、きわめて優れたものである。

フロントページの続き

(72)発明者 林坂 徳之
兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住
友精化株式会社第1研究所内

(72)発明者 真子 恵一郎
兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住
友精化株式会社第1研究所内